FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

821

ANNÉE 1946

N° 8837-E.

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre LAURENT

Né le 13 Février 1919, au Mans

Présentée et soutenue publiquement le 11 Décembre 1946

Recherches expérimentales sur l'administration de l'Insuline par voie digestive

Travail des services et laboratoires du Professeur RATHERY et du Docteur Maurice DEROT

Président : M. Léon BINET, *Professeur*

LIBRAIRIE GRÜND

60, rue Mazarine, 60 — PARIS-VI^e^

1947

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 — N° 8837-E.

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre LAURENT

Né le 13 Février 1919, au Mans

Présentée et soutenue publiquement le 11 Décembre 1946

Recherches expérimentales sur l'administration de l'Insuline par voie digestive

Travail des services et laboratoires du Professeur RATHERY et du Docteur Maurice DEROT

Président : M. Léon BINET, *Professeur*

LIBRAIRIE GRÜND

60, rue Mazarine, 60 — PARIS-VI^e^

1947

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . **Jean VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT MONDOR. QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BÉNARD (H.) CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLÉRY-RADOT
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUÉJOUL. LÉVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et)
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.

	MM
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET.
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri)
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (Guy)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

DOGNON *(Physique médicale)*, **GAILLARD** *(Parasitologie)*, **HALPHEN** *(O. R. L.)*, **JAYLE M.** *(Chimie médicale)*, **Mlle J. LÉVY** *(Pharmacologie)* **OLIVIER** *(Anatomie)*,

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N... ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato-Syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ.

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (Gilbert). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIÉ.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (Julien).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES et AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM BASSET *(Pathologie chirurgicale)*, **BRINDEAU** *(Obstétrique)*, **HUGUENIN** *(Anatomie pathologique)*, **LE LORIER** *(Obstétrique)*, **VAUDESCAL** *(Obstétrique)*.

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. BASSET. DE GAUDART D'ALLAINES. FUNCK-BRENTANO. GATELLIER. MÉNEGAUX.
Clinique médicale	BARIÉTY. BOULIN. CHEVALLIER. COSTE

	M.
Clinique médicale	DE GÉNNES. HAGUENAU MOLLARET. MOUQUIN. TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD
Cliniq. oto-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGÉS DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef	Docteur A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Au Professeur RATHERY

In Memorian

Au Docteur DÉROT

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

A TOUTE MA FAMILLE

INTRODUCTION

De toutes les grandes découvertes, qui ont révolutionné la Médecine et complètement modifié le pronostic d'une maladie, celle de l'Insuline en 1922 par l'Ecole de Toronto pour le traitement du Diabète, est à coup sur l'une des plus importantes.

Drogue merveilleuse qui nous permet de relever à volonté le coefficient d'assimilation des Glucides et d'établir quelle que soit la gravité de ce trouble, un régime caloriquement et quantitativement équilibré. elle a cependant un inconvénient majeur : celui de n'être active que par voie parentérale. D'où pour le malheureux diabétique un traitement onéreux et un véritable esclavage vis-à-vis de son médecin ou de son infirmière. Pour remédier à cet inconvénient de nombreuses recherches ont été faites, les unes tendant à découvrir des substances hypoglycémiantes actives per os, les autres tendant à ralentir l'absorption parentérale de l'Insuline ou à rendre celle-ci active par voie digestive. Dans le premier ordre d'idées, la Galégine de Tanret, la Myrtilline, la Synthaline et surtout la Synthaline B de Franck-Nothmann et Wagner ont donné quelques résultats. Cependant même cette dernière qui semble pourtant la plus active reste loin derrière l'Insuline. Ce succédané n'est en effet utilisable que pour les Diabètes situés à la limite du Diabète simple et du Diabète consomp-

tif et est nettement insuffisant dès que le déficit du métabolisme glucidique devient un tant soit peu important.

Dans le second ordre d'idées, après l'échec des Insulines huileuses, le remarquable pas en avant qu'a été la découverte par HAGEDORN, JENSEN, KRARUP et WODSTRUP de l'Insuline Protamine, ne supprime pas le problème. En effet l'absorption parentérale est bien ralentie, rendant l'action insulinique beaucoup plus durable et diminuant ainsi le nombre d'injections, mais la voie parentérale avec tous ses inconvénients reste encore nécessaire.

C'est à sa substitution par la voie digestive que visent les recherches expérimentales auxquelles nous avons consacré notre thèse inaugurale, recherches qui ont été poursuivies dans le service du regretté professeur RATHERY par notre maître le docteur Maurice DÉROT dont nous ne saurons jamais assez souligner la bienveillance à notre égard, et par P.M. de TRAVERSE, chef de laboratoire à la Faculté.

CHAPITRE PREMIER

Les conditions de l'absorption de l'Insuline par la voie digestive

Pourquoi l'Insuline n'est-elle pas active par voie digestive? A cela il y a deux obstacles principaux. D'une part sa difficulté de résorption, d'autre part sa sensibilité vis-à-vis des ferments digestifs. De nombreux auteurs et en particulier Watton et Basset, Murlin, Bollmann et Mann, Lasch et Schoenbrunner, ont montré que l'Insuline était en partie capable de traverser une anse intestinale isolée et privée de ses ferments par lavage. Toutefois son activité est considérablement diminuée, ceci étant attribué par Lasch et Schoenbrunner à la grosseur de la molécule d'insuline. Ces auteurs par des essais d'ultra filtration auraient constaté que 80 à 90 % de l'Insuline ne traversent pas les ultra filtres imperméables aux albumines. Quant à l'ultra filtrat actif, il montre une diminution d'azote, ne donne plus les réactions des albumoses et des peptones, la quantité d'acides aminés demeurant par contre peu modifiée.

D'autre part Schmidt et Tuljtscinskaja ont montré chez le chien que le suc gastrique détruit complètement l'Insuline, et que le suc pancréatique la détruit en majeure partie, alors que le suc intestinal n'en modifie pas l'activité.

H. Blotner a confirmé ces faits en étudiant les sucs gastrique et intestinal humains.

Il faut donc pour que l'Insuline soit active par voie digestive : d'une part favoriser son absorption, d'autre part empêcher sa destruction par les sucs digestifs.

Pour faciliter sa résorption on est obligé de s'adresser à des modificateurs de la tension superficielle tels que : Saponines, Isopropylnaphtalène Sulfonate de Sodium, Lauryl Sulfonate de Sodium... Tous ces corps peuvent être toxiques et ont un pouvoir hémolysant plus ou moins marqué. D'autre part ce pouvoir toxique est très variable d'un échantillon à un autre pour les Saponines tout au moins. En ce qui concerne la neutralisation des sucs digestifs, divers produits ont été proposés: l'Alcool (WINTER), l'acide gallique (STÉFAN) mais de bien meilleurs résultats sont obtenus avec les colorants qu'ont préconisé LASCH et SCHOENBRUNNER. Ces derniers ont en effet montré que les matières colorantes acides, telles que les colorants diazoiques, les colorants de la benzidrine, les colorants monoazoiques acides, etc... avaient un effet protecteur vis-à-vis de la pepsine alors que les colorants basiques, tels que : thiazines, colorants au diaminotriphénylmethane, à l'acridine, à la rhodamine, etc... ont un pouvoir protecteur vis-à-vis de la trypsine.

Ainsi donc en ajoutant à l'Insuline ingérée de la saponine, un colorant acide et un basique on peut espérer que cette hormone sera active. LASCH et SCHOENNBRUNNER ont utilisé une formule à base d'Insuline de Saponine, de Rouge Trypan et de vert Malachite. Ils ont put obtenir de bons résultats expérimentaux et même cliniques.

Ils sont arrivés à la conclusion que le rapport entre l'Insuline per os et par voie parentérale variait entre 2/1 et 4/1, que l'action hypoglycémiante était plus lente et plus prolongée (un à deux jours encore après cessation du produit). Aucun incident notable n'est signalé dans leurs expériences.

Dans les recherches qui suivent plusieurs mélanges ont été utilisés; le plus couramment employé compte pour 100 unités d'Insuline : 25 mg. de Saponine, 15 de Rouge Congo et 15 de vert Malachite, l'Insuline employée étant de l'Insuline cristallisée.

CHAPITRE II

Toxicité du mélange Saponine colorants

Avant de commencer les expériences on a recherché quelle était la toxicité de la Saponine et des colorants.

Ces différents corps n'ont comme on a pu s'en rendre compte aucune action hypoglycémiante, mais leur action toxique tout au moins pour la Saponine, est assez importante.

Les colorants employés sont en effet relativement peu toxiques. Chez le lapin ils ne déterminent aux doses employées aucun phénomène d'intoxication générale.

La solution de Rouge Congo à 1 % en injection

intraveineuse est inoffensive jusqu'à 3 cc. par kilo. Il faut une dose de 7 cc. par kilo pour entraîner la mort.

Le vert Malachite se montre par contre un peu plus irritant (œdème, sclérose au point d'injection). Avec une dose de 6 mg. par kilo on trouve une coloration rosée de l'estomac (donc congestion) et même de petites ulcérations. Il est à noter cependant que cela ne se produit qu'avec une dose environ 12 fois supérieure à celle que l'on emploie dans le mélange utilisé dans nos expériences.

Quant à la Saponine, ses inconvénients sont beaucoup plus importants. On sait qu'il s'agit d'hétérosides ne renfermant pas d'azote, que l'on trouve dans un grand nombre de plantes, rendant visqueuse l'eau en lui donnant la propriété de mousser comme le savon et jouissant du pouvoir de dissoudre les corps gras. Or elles sont toxiques. Ce sont des poisons du cytoplasme. Elles détruisent les hématies en produisant l'hémolyse ; per os, elles risquent d'entraîner des vomissements et de l'entérite pouvant même amener un tableau voisin de celui de la dysenterie. D'où leur danger : risque d'irritation du tube digestif et du rein. Néanmoins ce n'est pas le seul ennui qu'elles procurent. En effet leur pouvoir toxique est très variable avec les échantillons utilisés. C'est ainsi que dans une livraison une dose de 25 mg. était nécessaire pour entraîner la mort en 24 heures d'une souris de 20 grammes. Or dans la suivante il suffirait de 2,5 mg. pour obtenir le même résultat, soit une variation de toxicité de 1 à 10. On voit donc qu'il s'agit là, d'un produit fort ennuyeux à manier.

C'est pourquoi, nous avons pensé avec M. Dérot à le remplacer par d'autres mouillants, tels que le Lauryl Sulfonate de Soude ou l'Isopropylnaphtalène Sulfonate de Soude. Malheureusement les circonstances ont empêché ces expériences d'être poursuivies jusqu'au bout.

CHAPITRE III

Première série d'expériences Vérification d'une action hypoglycémiante de l'Insuline additionnée de saponine et de colorants et employée per os

Animal utilisé : Lapin.

Technique : ingestion gastrique à la sonde, prélèvements de sang à la veine de l'oreille. Toutes les doses sont calculées par kilog de poids.

Lapin témoin :

100 unités d'insuline simple.

TEMPS écoulé	GLYCÉMIES
0 h.	1,22
0 h. 30	1,26
1 h. 30	1,13
2 h. 30	1,09
4 h. 30	1,15

On a donc ici une chute spontanée de 13 cg. en 2 h. 30 soit d'environ 10 %.

LAPIN N° 1.

20 unités d'insuline par kilog.
10 mg. de saponine par kilog.
6 mg. Rouge congo par kilog.
6 mg. vert malachite par kilog.

TEMPS écoulé en h.	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,33		
0 h. 30	0,73	— 0,60	— 45,8 %
1 h. 30	0,80	— 0,53	— 39,7 %
3 h. 30	1,73	+ 0,40	+ 30 %
7 h.	1,45	+ 0,12	+ 9,9 %

Chute glycémique maxima de 60 cg. en 30 minutes, soit de 45,8 %. A noter également une hyperglycémie compensatrice de 40 cg. en 3 h. 30.

LAPIN N° 2.

50 unités d'insuline par kilog.
12.5 mg. saponine par kilog.
7.5 mg. rouge congo par kilog.
7.5 mg. vert malachite par kilog.

TEMPS écoulé en h.	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,13		
0 h. 30	1,06	— 0,05	— 4,4 %
1 h. 30	0,66	— 0,45	— 39,7 %
2 h. 30	0,60	— 0,51	— 45,1 %
4 h. 30	0,53	— 0,58	— 51,3 %

Soit ici une chute glycémique de 58 cg. en 4 h. 30; pas d'hyperglycémie compensatrice.

LAPIN N° 3.

50 unités d'insuline par kilog.
12.5 mg. saponine par kilog.
7.5 mg. rouge congo par kilog.
7.5 mg. vert malachite par kilog.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,12		
0 h. 45	1,46	+ 0,34	+ 30,3 %
1 h. 45	0,60	— 0,52	— 46,4 %
2 h. 45	0,96	— 0,06	— 5,3 %
5 h.	1,39	+ 0,27	+ 24 %

LAPIN N° 4.

50 unités par kilog.
mêmes doses de saponine et de colorants.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	0,96		
0 h. 30	0,70	— 0,26	— 27,08 %
1 h. 30	0,76	— 0,20	— 20,8 %
2 h. 30	1,16	+ 0,20	+ 20,8 %
4 h. 30	1,08	+ 0,12	+ 12,4 %
8 h. 30	1,20	+ 0,24	+ 24,1 %

Lapin n° 5.

50 unités d'insuline par kilog.
mêmes doses de saponine et de colorants.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	0,82		
0 h. 30	0,94	+ 0,12	+ 14,5 %
1 h.	0,88	+ 0,06	+ 7,3 %
2 h.	0,94	+ 0,12	+ 14,5 %
4 h. 30	0,94	+ 0,12	+ 14,5 %

Ici échec complet, la glycémie restant remarquablement stable.

Lapin n° 6.

60 unités par kilog.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,25		
0 h. 30	0,74	— 0,51	— 41,6 %
1 h. 30	1,48	+ 0,23	+ 18,4 %
2 h. 30	1,31	+ 0,06	+ 4,8 %

Chute glycémique plus rapide que dans les expériences précédentes, mais moins prolongée.

Lapin n° 7.

120 unités par kilog.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,30		
0 h. 30	1,20	— 0,10	— 7,6 %
1 h. 30	1,27	— 0,03	— 2,3 %
3 h. 30	1,42	+ 0,12	+ 8 %
5 h. 30	1,60	+ 0,30	+ 23 %

Ici encore échec.

Lapin n° 8.

100 unités par kilog.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,10		
0 h. 30	0,84	— 0,26	— 23,6 %
1 h. 30	1,01	— 0,09	— 8,1 %
5 h.	1,37	+ 0,27	+ 24,1 %

Lapin n° 9.

200 unités par kilog.
soit pour un sujet de 2 kilogs.

insuline	400 unités
saponine	50 mg.
rouge C.	30 mg.
vert M.	30 mg.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,05		
0 h. 30	1,22	+ 0,17	+ 16,1 %
1 h. 30	0,56	— 0,49	— 46,6 %
3 h. 30	0,82	— 0,23	— 21,9 %
6 h. 30	0,92	— 0,13	— 12,3 %

En résumé 7 des animaux mis en expérience, ont eu un abaissement de leur glycémie allant de 30 à 60 cg.

Deux d'entre eux n'ont présenté aucune chute décelable.

La baisse maxima s'est située deux fois 1 h. 30 après l'ingestion trois fois après 30 minutes, une fois après 1 h. 45, une fois après 4 h. 30.

Il existe en outre 5 fois sur 7 une hyperglycémie compensatrice.

Quant à l'amplitude de l'hypoglycémie elle n'est pas proportionnelle à la quantité d'Insuline ingérée. Toutefois l'augmentation de cette quantité semble hâter l'hypoglycémie et rendre la réaction plus précoce.

CHAPITRE IV

Deuxième série d'expériences avec des chiens comme sujets

Technique générale : anesthésie au chloralosane, fistule fémorale pour prélèvement sanguin, administration du mélange par sonde œsophagienne.

Témoin : Chien blanc, mâle 12 kg.

500 unités insuline seule.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	0,85		
1 h.	0,95	+ 0,10	+ 11,7 %
2 h.	1,09	+ 0,24	+ 28,2 %
3 h. 30	1,05	+ 0,20	+ 23,5 %
5 h.	1,02	+ 0,17	+ 20 %
7 h.	1,12	+ 0,27	+ 31,7 %
9 h.	1,08	+ 0,23	+ 27,05 %

Le témoin présente donc une variation spontanée de glycémie allant jusqu'à + 31 %.

Sujet n° 1 : Chien malachite, 9 kg. 500.

10 unités par kilog.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,39		
0 h. 30	1,39		
1 h.	1,51	+ 0,10	+ 7,1 %
1 h. 30	1,83	+ 0,44	+ 31,4 %
2 h.	1,51	+ 0,10	+ 7,1 %
3 h.	1,64	+ 0,25	+ 17,09 %
4 h.	1,35	— 0,04	— 2,9 %
6 h.	1,64	+ 0,25	+ 17,09 %
8 h.	1,35	— 0,04	— 2,9 %
10 h.	1,63	+ 0,24	+ 17 %

Sujet n° 2 : Chien gentiane, 15 kg.

20 unités par kilog soit :
300 unités d'insuline en poudre.
75 mg. de saponine.
45 mg. de rouge congo.
45 mg. de vert malachite.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,42		
0 h. 30	1,25	— 0,17	— 11,9 %
1 h.	1,11	— 0,31	— 21,8 %
1 h. 30	1,18	— 0,24	— 16,9 %
2 h.	1,05	— 0,37	— 26,04 %
3 h.	1,18	— 0,24	— 16,9 %
5 h.	0,64	— 0,78	— 54,04 %
7 h.	0,71	— 0,71	— 50 %
8 h.	0,81	— 0,61	— 42,9 %
10 h.	0,90	— 0,52	— 36,6 %

La mort survient 11 h. 30 après l'ingestion, ne coïncidant pourtant pas avec la glycémie la plus basse.

Sujet n° 3 : Chienne mauve, 17 kg.

20 unités par kilog.
340 u. insuline.
85 mg. saponine.
51 mg. rouge congo.
51 mg. vert malachite.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	0,96		
1 h.	0,77	— 0,19	— 19,7 %
2 h.	0,73	— 0,23	— 23,9 %
3 h. 30	0,71	— 0,25	— 26,04 %
5 h.	0,98	+ 0,02	+ 0,08 %
8 h. 30	1,08	+ 0,12	+ 12,5 %
11 h.	1,08	+ 0,12	+ 12,5 %
14 h.	1,17	+ 0,21	+ 21,8 %

Sujet n° 4 : Chien jaune, 19 kg.

30 unités par kilog.
510 u. insuline.
142 mg. saponine.
85 mg. rouge congo.
85 mg. vert malachite.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,18		
1 h.	0,78	— 0,50	— 42,3 %
2 h.	0,42	— 0,76	— 64,4 %
4 h.	0,26	— 0,92	— 77,9 %
5 h.	0,24	— 0,94	— 79,6 %
6 h.	0,19	— 0,99	— 83,8 %

La mort survient 6 h. après le début de l'expérience coïncidant avec la glycémie la plus basse.

Sujet n° 5 : Chien eosine, 18 kg.

30 unités par kilog.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,29		
0 h. 30	1,32	+ 0,03	+ 2,3 %
1 h.	0,79	— 0,50	—38,7 %
1 h. 30	0,53	— 0,76	—58,9 %
2 h.	0,40	— 0,89	—68,3 %
3 h.	0,27	— 1,02	—78,2 %
4 h.	0,19	— 1,10	—85,2 %
6 h.	0,19	— 1,10	—85,2 %
8 h.	0,95	— 0,34	—26,3 %

Sujet n° 6 : Chien bleu, 6 kg. 500.

66 unités par kilog.
400 u. insuline.
100 mg. saponine.
60 mg. rouge congo.
60 mg. vert malachite.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,28		
0 h. 30	1,07	— 0,21	—16,4 %
1 h. 30	0,87	— 0,41	—32,02 %
2 h. 30	0,77	— 0,51	—39,8 %
4 h.	0,57	— 0,71	—55,4 %
6 h.	0,54	— 0,74	—57,7 %

La mort survient 7 heures après l'ingestion coïncidant avec la glycémie la plus basse.

Sujet n° 7 : Chien or, 10 kg.

30 unités par kilog.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,06		
2 h.	0,86	— 0,20	— 18,8 %
4 h.	1,22	+ 0,16	+ 15,08 %
6 h.	1,02	— 0,04	— 3,8 %
7 h.	1,12	+ 0,06	+ 5,7 %

Ainsi, sur huit chiens mis en expérience, nous avons au total obtenu les résultats suivants :

un témoin qui reçoit 50 unités d'insuline par kilogramme de poids et qui ne présente aucune hypoglycémie.

Six des autres animaux ont eu une chute glycémique nette.

Le seul échec s'est produit avec l'animal qui n'a reçu que 10 unités par kilog.

Avec 20 unités l'abaissement maximum est de 78 cg. en 5 heures pour l'un et de 25 cg. en 3 h. 30 pour l'autre.

Avec 30 unités cet abaissement a été respectivement de :

99 cg. en 6 heures et mort.
110 cg. en 4 heures.
20 cg. en 2 heures.

Avec 66 unités il a été de 74 cg. en 4 heures et mort.

On peut donc affirmer sans contestation possible l'action hypoglycémiante du mélange employé. Quant à la proportionnalité de son action avec la quantité d'insuline elle semble nettement plus marquée ici que dans la première série d'expériences, compte tenu du coefficient de variation individuelle de règle en Insulinothérapie. En outre cette action est d'autant plus rapide que la quantité d'Insuline est plus grande.

CHAPITRE V

Recherche de l'influence de la quantité de colorants dans l'action du mélange

---

L'action hypoglycémiante du mélange :

Insuline	100 unités.
Saponine	25 mg.
Rouge Congo	15 mg.
Vert Malachite	15 mg.

étant vérifiée, on a alors cherché ce que devenait la glycémie en conservant à un taux fixe l'Insuline, soit 20 unités par kilogramme de poids, mais en faisant varier celui de la Saponine et des colorants.

Les résultats ont été les suivants :

I — *Avec double dose de colorants et de saponine :*

Chien congo, 18 kg. 500.

370 unités d'insuline.
187 mg. saponine.
112.5 mg. rouge congo.
112.5 mg. vert malachite.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,27		
0 h. 30	1,26	— 0,01	— 0,8 %
1 h. 30	1,00	— 0,27	— 21,2 %
4 h.	0,93	— 0,34	— 26,7 %
5 h. 30	0,50	— 0,77	— 60,6 %
7 h. 30	0,53	— 0,64	— 50,3 %
8 h. 30	0,26	— 1,01	— 79,4 %
9 h. 30	0,33	— 0,94	— 74,01 %
11 h. 30	0,37	— 0,90	— 70,8 %
14 h.	0,30	— 0,97	— 76 %

II — *Avec deux fois et demi la dose habituelle :*

Chien indigo, 15 kg.

Insuline ..... 300 unités.
Saponine ..... 187 mg.
Rouge Congo ..... 112.5 mg.
Vert Malachite ..... 112.5 mg.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,35		
1 h.	1,27	— 0,18	— 13,8 %
2 h.	1,26	— 0,19	— 14,07 %
4 h.	0,97	— 0,38	— 28,1 %
6 h.	0,83	— 0,72	— 52,2 %
8 h.	0,83	— 0,72	— 52,2 %
12 h.	0,99	— 0,36	— 26,6 %
13 h.	0,99	— 0,36	— 26,6 %

III — *Avec cinq fois la dose habituelle :*

CHIEN SABLE, 12 kg.

Insuline	240 U.
Saponine	300 mg.
Rouge Congo	180 mg.
Vert Malachite	180 mg.

Avant le début de l'expérience la glycémie était de 1,55. Dix-huit heures après l'action hypoglycémiante était encore aussi nette que huit heures après le début.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,55		
6 h.	1,46	— 0,09	— 5,6 %
7 h.	1,23	— 0,32	— 20,6 %
8 h.	0,97	— 0,58	— 37,2 %
10 h.	0,94	— 0,61	— 39,3 %
12 h.	1,00	— 0,55	— 32,2 %
14 h.	1,17	— 0,38	— 24,5 %
16 h.	0,94	— 0,61	— 39,3 %
18 h.	0,94	— 0,61	— 39,3 %

IV — *Avec dix fois la dose habituelle :*

CHIEN ROUGE, 18 kg.

Insuline ..... 360 u.
Saponine ..... 900 mg.
Rouge Congo ..... 540 mg.
Vert Malachite ..... 540 mg.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,24		
1 h.	1,07	— 0,17	— 13,7 %
2 h.	1,04	— 0,20	— 16,1 %
4 h.	0,68	— 0,56	— 45,1 %
6 h.	0,33	— 0,91	— 73,3 %
7 h.	0,40	— 0,84	— 67,7 %
8 h.	0,40	— 0,84	— 67,7 %
10 h.	0,46	— 0,78	— 62,9 %
12 h.	0,37	— 0,87	— 70,1 %

V — *Enfin avec seulement la moitié de la dose habituelle :*

CHIEN ARGENT, 13 kg.

Insuline ..... 260 U.
Saponine ..... 32 mg.
Rouge Congo ..... 19.5 mg.
Vert Malachite ..... 19.5 mg.

TEMPS	GLYCEMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,30		
1 h.	1,34	+ 0,04	+ 3,07 %
2 h.	0,98	— 0,32	— 24,6 %
6 h.	1,17	— 0,13	— 10 %
8 h.	1,43	+ 0,13	+ 10 %
10 h.	1,30		

Si l'on tient pour négligeable, une variation de 10 % (comme on en voit spontanément chez les témoins) on voit que la glycémie est bien abaissée en 2 heures de temps, mais qu'après 6 heures toute action hypoglycémiante est terminée. D'autre part la chute maxima est bien moins importante que précédemment; cependant il faut tenir compte du laps de temps de 4 heures pendant lequel aucune prise de sang n'a été effectuée et où elle aurait peut être pu se manifester davantage.

Au total la chute glycémique maxima qui est de 32 cg. en 2 heures lorsqu'on abaisse de moitié la proportion du mélange, s'élève à 101 cg, en 8 h. 30, à 52 cg. en 6 h., à 61 en 10 h. et à 91 en 6 h. lorsqu'on porte respectivement cette proportion aux coefficients 2 — 2,5 — 5 — 10.

Avec le mélange normal cette chute maxima avait été de 78 cg. en 5 h. chez un animal et de 25 cg. en 3 h. 30 chez un autre.

D'autre part la durée d'action est énormément prolongée; l'hypoglycémie se fait sentir plus de 15 heures après le début, 18 heures même dans un cas.

Restait à voir si cette augmentation du taux de saponine dans le mélange était toxique. Il n'en est rien; en effet un chien de 18 kg. à qui l'on a fait ingérer 900 mg de saponine, 540 de rouge congo et 540 de vert malachite a eu non seulement une glycémie qui est restée parfaitement stable mais encore n'a présenté absolument aucun trouble particulier.

CHAPITRE IV

Influence de l'augmentation de la quantité d'Insuline dans le mélange

La quantité de colorants et de saponine étant maintenue à un taux fixe (celui qui accompagne dans les premiers essais 20 unités d'Insuline, soit 3 mg. de colorants et 5 mg. de saponine par kilo de poids) voyons l'influence de l'augmentation du taux d'insuline.

Les expériences ont été faites avec respectivement : 30 — 40 — 60 unités par kilogramme de poids.

I — Chien vert, 23 kgs.

Insuline ..... 690 unités.
Saponine ..... 115 mg.
Rouge Congo ..... 69 mg.
Vert Malachite ..... 69 mg.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,12		
1 h.	0,99	— 0,13	— 11,6 %
2 h.	0,86	— 0,26	— 23,2 %
4 h.	0,56	— 0,56	— 50 %
6 h.	0,33	— 0,79	— 70,5 %
8 h.	0,36	— 0,76	— 67,8 %
12 h.	0,56	— 0,56	— 50 %
13 h.	1,02	— 0,10	— 8,9 %

II — *Sujet* 40 *unités.*

Chien marron, 18 kgs 300.

Insuline ..... 720 U.
Saponine ..... 90 mg.
Rouge Congo ..... 54 mg.
Vert Malachite ..... 54 mg.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	0,94		
1 h.	0,65	— 0,29	— 30,8 %
2 h.	0,45	— 0,49	— 52,1 %
4 h.	0,22	— 0,72	— 76,5 %
6 h.	0,45	— 0,49	— 52,1 %
8 h.	0,58	— 0,36	— 38,2 %

III — *Sujet* 60 *unités.*

Chien sinople, 10 kgs.

Insuline ..... 600 U.
Saponine ..... 50 mg.
Rouge Congo ..... 30 mg.
Vert Malachite ..... 30 mg.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,00		
1 h.	0,26	— 0,74	— 74 %
2 h.	0,26	— 0,74	— 74 %
4 h.	0,23	— 0,77	— 77 %
6 h.	0,53	— 0,45	— 45 %
8 h.	1,12	+ 0,12	+ 12 %
10 h.	0,84	— 0,16	— 16 %
12 h.	1,14	+ 0,14	+ 14 %

Ainsi la chute glycémique maxima a été de : 79 centigrammes en 6 heures, de 72 centigrammes en 4 heures et de 77 centigrammes en 4 heures également, lorsqu'on porte respectivement la quantité d'Insuline à 30, 40 et 60 unités.

Cette action hypoglycémiante commence d'autant plus tôt et est d'autant plus brève que la quantité d'Insuline est plus forte. En effet il faut attendre 6 heures avec 30 unités pour avoir une baisse de 70 % ; mais 12 heures après le début de l'expérience on a encore une hypoglycémie de 50 %.

Avec 40 unités on dépasse 75 % en 4 heures seulement, mais en 8 h. on n'est plus qu'à 38 %.

Enfin avec 60 unités, les 75 % sont presque atteint en 1 heure, en 4 heures on atteint 77 % mais en huit heures tout est terminé. Ainsi l'augmentation de la quantité d'Insuline dans le mélange, provoque une action plus brutale, plus rapide, moins soutenue.

CHAPITRE VII

Recherche d'un produit " mouillant " moins toxique que la Saponine

La toxicité de la Saponine, son pouvoir hémolytique et sa grande variabilité de toxicité d'un échantillon à un autre ont incité M. Dérot à s'adresser à d'autres produits plus stables mieux définis chimiquement et moins irritants.

Le premier produit expérimenté a été l'Isopropylnaphtalènesulfonate de Soude. Sa toxicité a été étudiée par le professeur Petit, ce corps est malheureusement lui aussi doué d'un fort pouvoir hémolytique. Néanmoins les chiens sur qui les expériences ont été faites ont tous supporté sans dommage appréciable, autre qu'une hémoglobinurie passagère dans quelques cas, l'injection intraveineuse d'un gramme de ce produit.

Cependant *in vitro* sur le sang humain, il est non seulement à forte concentration (2 à 20 %) hémolytique à un haut degré, mais encore fortement coagulant. Ce pouvoir hémolytique est vraiment considérable car encore décelable pour des dilutions allant jusqu'à 1/10.000.

D'où contre indication pour l'emploi en injection intraveineuse et grande prudence dans l'emploi per os.

Cependant trois expériences ont été pratiquées avec l'Isopropylnaphtalènesulfonate de Soude. La première avec 20 unités d'Insuline par kilog ne montre pas d'abaissement de la glycémie bien appréciable.

Chien doré, 7 kgs.

Insuline ..... 160 unités.
I.S.S. ..... 7 mg.
Rouge congo ..... 21 mg.
Vert malachite ..... 21 mg.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absrlues	%
0 h.	0,68		
1 h.	0,78	+ 0,10	+ 14 %
1 h. 30	0,87	+ 0,19	+ 27 %
2 h.	0,84	+ 0,16	+ 24 %
4 h.	0,94	+ 0,26	+ 37 %
6 h.	0,91	+ 0,23	+ 33,7 %

II — *Expérience avec la dose d'I.P.S. augmentée 10 fois*

Chien orangé, 11 kgs.

Insuline ..... 220 unités.
I.S.S. ..... 110 mg.
Rouge congo ..... 33 mg.
Vert malachite ..... 33 mg.

TEMPS	GLYCÉMIES	VARIATIONS	
		absolues	%
0 h.	1,05		
1 h.	1,09	+ 0,04	+ 3,8 %
2 h.	0,66	— 0,39	— 37,1 %
4 h.	0,33	— 0,72	— 68,5 %
6 h.	0,23	— 0,82	— 78,1 %
8 h.	0,23	— 0,82	— 78,1 %
12 h.	0,29	— 0,76	— 71,9 %
23 h. 30	0,26	— 0,79	— 74,7 %
25 h. 30	0,29	— 0,76	— 71,9 %
27 h. 30	0,33	— 0,72	— 68,5 %

La chute glycémique est ici très nette, elle est plus prolongée qu'avec la Saponine puisqu'atteignant 70 % en 4 heures, elle se maintient au même taux 27 h. 30 après. L'animal est d'ailleurs mort dans la soirée du deuxième jour.

Le troisième chien mis en expérience a présenté des vomissements qui ont fait arrêter les travaux.

M. Dérot s'est alors adresser à d'autres produits, en l'occurence le *Laurylsulfonate de Soude* qui s'est montré beaucoup moins toxique. Messieurs Petit et Sacquepée ont en effet montré que 100 milligrammes étaient nécessaires pour tuer en 24 heures une souris de 20 grammes, soit 1/200e de son poids et qu'il en fallait 30 milligrammes pour la tuer en trois jours.

Malheureusement une seule expérience fut pratiquée; la glycémie du reste varia peu : de 1.06 à 0 heure elle s'abaissa à 0.96 au bout d'une demi-heure pour remonter à 1.02 en 1 heure et se maintenir ensuite aux environs du taux primitif.

Ainsi les deux premiers essais de substitution aux Saponines d'autres modificateurs de la tension superficielle n'ont pas donné de résultats définitifs. Ils sont encore trop peu nombreux pour que l'on puisse se permettre d'en tirer une conclusion. Cependant employé à dose plus faible l'Isoprysulfonate de soude semble pouvoir faire espérer des résultats intéressants.

CONCLUSIONS

De toutes les expériences précédentes, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

I — Il est possible de rendre l'Insuline active par voie buccale en lui adjoignant :

a) un modificateur de la tension superficielle,

soit la Saponine (LASCH — SCHOENBRUNNER).

soit peut être l'isopropylnaphtalènesulfonate de soude (DÉROT),

ou peut être encore le laurylsulfonate de soude (DÉROT).

b) un colorant acide :

soit le Rouge Trypan (LASCH — SCHOENBRUNNER),

soit le Rouge Congo (DÉROT).

c) un colorant basique :

en l'occurence le Vert Malachite.

L'hypoglycémie réalisée de cette manière peut être très importante allant même jusqu'à la possibilité d'entraîner la mort de l'animal mis en expérience.

II — L'hypoglycémie ainsi obtenue et qui dans la première série d'expériences, chez le lapin, ne sem-

blait guère en rapport avec l'augmentation de la quantité d'Insuline, s'est montrée au contraire chez les chiens de la deuxième série assez directement proportionnelle au nombre d'unités d'Insuline ingérée, compte tenu du coefficient de variation individuelle.

III — L'action hypoglycémiante est nettement prolongée par l'augmentation du taux du mélange Saponine-colorante.

L'action ne dépassant guère huit heures avec le mélange habituel, se fait encore sentir plus de quinze heures après en doublant seulement la dose de saponine-colorants.

D'autre part cette augmentation de dose des colorants et de la Saponine permet d'obtenir une chute glycémique moins rapide et moins brutale.

IV — Au contraire l'augmentation de la dose d'Insuline entraîne une hypoglycémie d'autant plus rapidement obtenue et d'autant plus courte que le nombre d'unités est plus grand.

En 1/2 heure baisse de 13 cg. avec 30 unités.
— — 29 cg. avec 40 unités.
— — 74 cg. avec 60 unités.

V — En outre ces résultats permettent d'espérer une gamme d'action plus étendue que par voie parentérale. En effet en faisant seulement varier le taux du mélange Saponine-colorants et sans augmenter la quantité d'Insuline, on peut avoir à volonté des effets rapides ou ralentis, courts ou prolongés, permettant

au thérapeute de doser ses effets sans faire intervenir l'hormone.

Néanmoins ces résultats n'ont pas dépassé le stade expérimental et nécessitent de nouvelles recherches avant que la méthode soit susceptible d'applications cliniques en raison notamment de la grosse quantité d'Insuline nécessaire.

Vu : Le Président de Thèse,
Léon BINET.

Vu : Le Doyen,
Léon BINET.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.